

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie

Leiter: Prof. Dr. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin

der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum

Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

**Nächtliche akustische Langzeitregistrierung  
von Atemgeräuschen  
bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis**

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

Barbara Bianka Koch, geb. Bort

aus Villingen-Schwenningen

Marburg 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg am: 27.09.2012

Gedruckt mit Genehmigung der Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund  
Referent: Prof. Dr. U. Köhler  
Korreferent: Prof. Dr. A.-A. Dünne

## ***Inhaltsverzeichnis***

Inhaltsverzeichnis .....	3
1. Einleitung .....	5
1.1. Rhinosinusitis .....	5
1.2. Interaktionen zwischen Rhinosinusitis, Asthma bronchiale und GERD ..	7
1.3. Auskultation .....	9
1.4. Atemgeräusche .....	10
1.5. Häufigkeit nächtlicher Symptome .....	15
2. Problemstellung und Lösungsansätze .....	18
3. Patienten und Methoden .....	20
3.1. Studienkollektiv .....	20
3.2. Methoden .....	21
3.3. Parameter .....	23
3.4. Statistische Methoden .....	24
4. Ergebnisse .....	25
4.1. Deskriptive Statistik .....	25
4.2. Statistische Datenanalyse .....	30
5. Diskussion .....	34
5.1. Diskussion der Methode .....	34
5.2. Häufigkeit nächtlicher Symptome bei Patienten und Probanden .....	35
5.3. Statistische Datenanalyse .....	37
5.4. Ausblick .....	38
6. Zusammenfassung .....	40
7. Anhang .....	41
7.1. Bewertungsschema .....	41
7.2. Anthropometrische Daten .....	44
7.3. Anamnestische Daten .....	46
7.4. Ergebnisse der nächtlichen Langzeitmessung von Atemgeräuschen ..	48
7.5. Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung .....	50
7.6. Students T-Test bei unabhängigen Stichproben .....	52
7.7. Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben .....	52
7.8. Abkürzungsverzeichnis .....	53
7.9. Tabellenverzeichnis .....	53

---

7.10	Abbildungsverzeichnis.....	54
8.	Literaturverzeichnis.....	55
	Akademische Lehrer .....	62
	Danksagung .....	63

## **1. Einleitung**

### **1.1. Rhinosinusitis**

Die Rhinosinusitis ist eine häufig auftretende, entzündliche Erkrankung der Nasenschleimhaut und der Nasennebenhöhlen. Die weltweite Prävalenz liegt zwischen zehn und 25 Prozent (Sibbald, 1993; Strachan et al., 1997). Im Jahr 2000 verursachte Rhinosinusitis Behandlungskosten in Höhe von 6 Milliarden US-Dollar (Stempel and Woolf, 2002).

Der Begriff Rhinosinusitis wurde erstmals 1997 von der American Academy of Otorhinolaryngologists-Head and Neck Surgeons verwendet (Lanza and Kennedy, 1997). Er stellt eine Integration der Krankheitsentitäten Rhinitis und Sinusitis dar, welche Gemeinsamkeiten in ihrer Ätiologie, ihrer Pathologie, ihren Symptomen und ihrem Verlauf zeigen.

Die Rhinosinusitis wird in eine akute und chronische Form eingeteilt.

Die akute Form wird zumeist durch eine Virusinfektion ausgelöst. Es treten Symptome wie nasale Obstruktion, Rhinorrhö, Gesichtsschmerz und ein Druckgefühl über den Sinusiden auf. Darüber hinaus kann eine Minderung des Geruchsinnes bis hin zur Anosmie vorkommen. Die Krankheitsdauer beträgt definitionsgemäß weniger als zwölf Wochen.

Wenn die Symptome der akuten Rhinosinusitis länger als zwölf Wochen andauern, kann die Diagnose einer chronischen Rhinosinusitis gestellt werden.

Bei der chronischen Rhinosinusitis steht der Aufstau von entzündlichem Sekret im Vordergrund. Diese Form der Erkrankung kann mit oder ohne Nasenpolypen auftreten und wird entsprechend klassifiziert (Thomas et al., 2008). Drei Prozent aller Patienten mit Rhinosinusitis weisen ausschließlich eine allergische Genese auf (Sibbald, 1993; Sibbald and Rink, 1991).

Das Vorkommen von Nasenpolypen und nasaler Obstruktion im Rahmen der Schleimhautentzündung führt zu veränderten Abflussverhältnissen im Nasen-Rachen-Raum. Mukopurulenten Sekret wird als Folge dessen vermehrt in den Pharynx drainiert. Klinisch lässt sich dieser postnasale Abfluss als Schleimstraße nachweisen.

Das mukopurulente Sekret induziert eine laryngeale Entzündung und reizt Rezeptoren. Diese lösen über pharyngobronchiale Reflexbögen

Bronchokonstriktion, Modulation der Hustenrezeptorsensibilität, sowie neurogene Entzündung in der Bronchialschleimhaut aus (Irwin et al., 1984; Nolte and Berger, 1983).

Es entsteht ein Symptomenkomplex, der Post-Nasal-Drip-Syndrome (PNDS) genannt wird (Irwin and Pratter, 1980; Pratter, 2006). Dieser äußert sich durch Bronchokonstriktion, Globusgefühl mit resultierendem Räusperzwang, chronisch persistierenden Husten (CPH), sowie dem Gefühl, dass Flüssigkeit den Rachen hinab rinnt. Die Symptome treten lageabhängig und vor allem nachts auf.

Im Rahmen der Symptomatologie des PNDS zeigt die Rhinosinusitis einige pathophysiologische Zusammenhänge mit Asthma bronchiale sowie der gastroösophagealen Refluxerkrankung (Gastro-esophageal reflux disease, GERD). Diese werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

## **1.2. Interaktionen zwischen Rhinosinusitis, Asthma bronchiale und GERD**

Es ist bekannt, dass eine hohe Komorbidität zwischen Asthma bronchiale und Rhinosinusitis besteht: Patienten mit chronischer Rhinosinusitis weisen mit einer Wahrscheinlichkeit von 20 % auch Asthma Bronchiale auf (Hamilos, 2000). Bei 30 % aller Patienten mit Asthma bronchiale, die keinerlei nasale Symptome haben, ist per Computertomographie eine Erkrankung der Sinusiden nachweisbar (de Benedictis et al., 2001;ten et al., 2002).

Die allergisch bedingte chronische Rhinosinusitis und des Asthma bronchiale werden in vielen Punkten sogar als eine Einheit betrachtet (Bresciani et al., 2001;Camargos et al., 2007;Smart and Slavin, 2005).

Die Rhinosinusitis gilt demnach als möglichen Auslöser und Verstärker von Asthma Bronchiale (Meltzer et al., 2004;Smart and Slavin, 2005).

Wie auch bei Patienten, die an PNDS leiden, treten bei Patienten mit Asthma bronchiale anfallsweise auftretende Atemnot, reversible bronchiale Obstruktion, sowie chronisch persistierender Husten auf. Asthma bronchiale unterliegt darüber hinaus einem zirkadianen Rhythmus, welcher dazu führt, dass sich diese Symptome nachts verstärken und sogar zum Tode führen können (Martin and Banks-Schlegel, 1998;Silkoff and Martin, 1998;Turner-Warwick, 1988).

Gastroösophagealer Reflux tritt gehäuft in Verbindung mit Erkrankungen der oberen Atemwege auf (Pratter, 2006). In 75% der Fälle präsentiert sich das Krankheitsbild gastroösophagealer Reflux nur durch chronischen Husten (D'Urzo and Jugovic, 2002).

Analog zum Herabtropfen von entzündlichem Sekret aus dem Nasenraum kann demnach auch das Aufstoßen sauren oder peptischen Mageninhalts zu einer Reizung des Larynxbereichs führen. Mikroaspiration von Magensäure führt direkt zu einer Entzündung der Atemwege. Verstärkt über die auch beim PNDS wirksamen pharyngobronchialen Reflexbögen entstehen Bronchospasmus, Hypersekretion und chronisch persistierender Husten (Harding, 1999;Harding, 2003).

Palombini et al. veröffentlichten 1999 eine Studie, in der bei Patienten mit chronischem Husten neben Asthma auch GERD und das PNDS als Ursache des Hustens diagnostiziert wurden. Nach Therapie der Grunderkrankung

besserte sich der Husten. Auf diese Weise konnten in 93.6% der Fälle eine der drei Erkrankungen oder oftmals auch eine Kombination dieser als Ursache des Hustens identifiziert werden (Palombini et al., 1999).

Die drei genannten Erkrankungen Rhinosinusitis, Asthma bronchiale und GERD generieren demnach ähnliche Symptome, die vor allem nachts auftreten. Ein großer Teil dieser Symptome ist akustisch erfassbar, wie beispielsweise Husten, Wheezing, Schlucken und Schnarchen.

Eine etablierte objektive Methode, Quantität und Qualität diese akustischen Symptome zu messen, existiert bislang nicht (Morice, 2004;Pratter, 2006).



### **1.3. Auskultation**

Symptome während des Schlafs sind schwierig zu objektivieren. Subjektive Angaben, welche oft mittels Fragebögen erfasst werden, gelten als unzuverlässig (Chang et al., 1998; Falconer et al., 1993). Andere Messmethoden wie die Spirometrie erfordern die aktive Mitarbeit des Patienten und sind daher nicht während des Schlafs durchführbar.

Akustische Symptome können jedoch mittels Auskultation auch während des Schlafs registriert werden, wie bereits Laennec feststellte (Laennec, 1819). Es gibt heute verschiedene Methoden, diese Geräusche über der Körperoberfläche des Untersuchten abzugreifen und über Mikrofone auf einem digitalen Datenträger zu speichern (Pasterkamp et al., 1997b). Dieses Verfahren der elektronischen Auskultation bietet den Vorteil, dass Geräuschphänomene visualisiert und wiederholt abgespielt werden können.

Die Visualisierung aufgezeichneter Geräuschphänomene erfolgt bevorzugt durch Frequenzanalyse mittels Fast Fourier Transformation (FFT). Hierbei werden akustische Signale in ihre Frequenzanteile aufgeteilt und in einem dreidimensionalen Spektrum dargestellt. Auf der Abszisse spiegelt sich die Zeit (in Sekunden), auf der Ordinate die Frequenz (in Hertz) wieder. Die Amplitude wird durch unterschiedliche Farbwerte kodiert.

Die Standards für die computergestützte akustische Erfassung von Atemgeräuschen wurden in CORSA (Computerized Respiratory Sound Analysis) definiert (Earis et al., 2000). In diesem international anerkannten Standard werden sowohl Methoden als auch Definitionen mittels FFT analysierter akustischer Phänomene dargestellt. Als allgemein anerkannte Klassifikation von Atemgeräuschen gilt die Einteilung der International Lung Sound Association (Cugell, 1987).

Die computergestützte Langzeitaufzeichnung von Atemgeräuschen ist ein junger Zweig pneumologischer Diagnostik (Gross et al., 2007). Es existieren einige Geräte, welche in der Lage sind, nächtliche akustische Symptome über lange Zeiträume aufzuzeichnen. Hier sind vor allem der Lung Sound Monitor (Gross et al., 2007), sowie das kommerziell erhältliche PulmoTrack® (Karmel Medical Acoustics, Haifa, Israel) zu nennen. Beide Geräte basieren auf dem CORSA Standard.

Im Folgenden werden die akustischen Charakteristika der Symptome und deren klinische Relevanz beschrieben.

#### **1.4. Atemgeräusche**

Nach der durch die International Lung Sound Association (ILSA) vereinheitlichten Nomenklatur werden die Lungengeräusche in normale Atemgeräusche und Nebengeräusche unterteilt.

##### ***Normale Atemgeräusche***

Die Kontraktion des Zwerchfells und der Atemmuskeln führen zu einem negativen intrapulmonalen Druck. Durch den entstehenden Druckgradienten zum atmosphärischen Druck strömt Luft gemäß des Boyle-Mariotteschen Gesetzes durch die oberen Atemwege über die Bronchen in die Alveolen. Bis zur 15. Generation der Bronchien ist diese Strömung turbulent, weshalb abhängig von der Flussgeschwindigkeit ein Strömungsgeräusch entsteht.

Dieses *normale* Atemgeräusch stellt sich als ein atemzyklusabhängiges Rauschen mit einer Hauptfrequenz um 200-250 Hz dar (Earis et al., 2000). Das schwammartige Lungengewebe sowie die Thoraxwand dämpfen das Atemgeräusch, wenn es an der Körperoberfläche aufgenommen wird.

Wird das Geräusch über der Trachea aufgezeichnet, fehlt der dämpfende Einfluss des Lungengewebes, da der Schall über die großen Bronchien zur Trachea geleitet wird. Demnach enthält das *tracheale* Atemgeräusch Frequenzanteile bis zu 1000 Hz (Earis et al., 2000). Normale Atemgeräusche sind unbeeinflusst von anthropometrischen Faktoren (Gross et al., 2000).

##### ***Nebengeräusche***

In der ILSA-Nomenklatur werden kontinuierliche und diskontinuierliche Nebengeräusche unterschieden. Zwar weisen Nebengeräusche häufig ein pathologisches Korrelat im Lungengewebe auf, können aber auch als physiologische Atemgeräusche vorkommen.

*Wheezing* (Giemen) wird als kontinuierliches Nebengeräusch beschrieben. Es hat einen tonalen oder melodischen Charakter. Gemäß der Definition des CORSA Standards ist seine Dauer länger als 100 ms und seine Grundfrequenz höher als 100 Hz.

Zur Entstehung des Wheezings trägt wesentlich eine Atemflusslimitation an einer gegebenen bronchialen Obstruktion bei. Durch die Flusslimitation kommt es zum Aufbau intrabronchialen Drucks vor der Obstruktion. Ab einem kritischen Punkt (Flutter Velocity) übersteigt der intrabronchiale Druck den intrapleuralen Druck und es kommt zum Druckausgleich. Dieser führt zu einem Oszillieren des elastischen Bronchus, was ein Pfeifen erzeugt. Nicht jede Flusslimitation führt zum Auftreten von Wheezing (Grotberg and Gavriely, 1989). Bei gleichzeitiger Spirometrie und Atemgeräuschaufzeichnung korreliert Wheezing mit dem Grad der Obstruktion (Gross et al., 2009; Pasterkamp et al., 1997a).

In Abbildung 1 ist die Frequenzanalyse von Wheezing in der Fast Fourier Transformation dargestellt. Die tonale Komponente ist als horizontale rote Linien in der Expiration erkennbar.

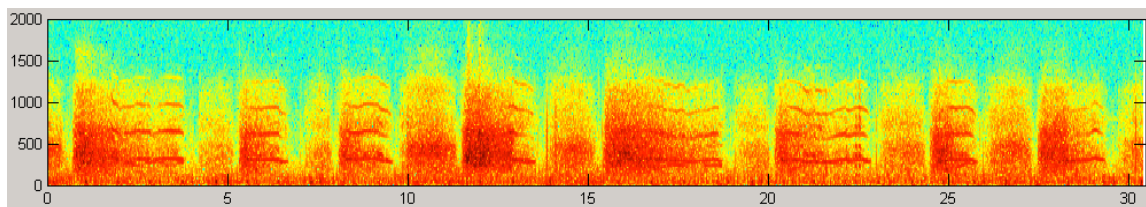


Abbildung 1: Wheezing (Trachealkanal)

Einen ähnlichen Entstehungsmechanismus weisen *Rhonchi* (Brummen) auf. Die Übergänge zwischen den beiden kontinuierlichen Nebengeräuschen sind fließend und noch herrscht keine allgemeingültige Abgrenzung beider Phänomene (Earis et al., 2000). Rhonchis sind tieffrequenter und obertonreicher als Wheezing.

Zu den diskontinuierlichen Atemgeräuschen werden *Crackles* gezählt. Es gibt feine (*fine*) und grobblasige (*coarse*) Crackles. Während fine Crackles durch explosionsartiges Eröffnen kleiner Luftwege entstehen, erklärt man Coarse Crackles mit der Passage von Luft durch sekretgefüllte Bronchien (Earis et al., 2000).

### **Schnarchen**

Schnarchen ist ein lautes Atemgeräusch, welches vor allem in der Inspirationsphase des Atemzyklus auftritt. Die Grundfrequenz des Schnarchgeräusches liegt zwischen 30Hz und 250Hz und weist eine periodische Variation auf (Earis et al., 2000).

Eine Tonuseniedrigung der Muskulatur des Oropharynx im Schlaf führt zum Kollaps des Oro- und Hypopharynx. Hierdurch entstehen turbulente Verwirbelungen der Atemluft, was zu einem Vibrieren der oberen Luftwege führt (Earis et al., 2000; Jones et al., 2005). Eine behinderte Nasenatmung hat einen wichtigen Einfluss auf diesen Prozess und die Grundfrequenz des Schnarchens (Gavriely and Jensen, 1993; Perez-Padilla et al., 1993). Schnarchen zeigt eine Korrelation zu kardiovaskulären Risikofaktoren, vor allem zum Übergewicht (Enright et al., 1996; Lindberg et al., 1998; Young et al., 1993). Die folgende Abbildung zeigt ein FFT – Spektrum, auf dem ein inspiratorisches Schnarchgeräusch zu erkennen ist. Es enthält neben vielen Obertönen auch diskontinuierliche Elemente. Diese sind als schmale vertikale Linien erkennbar.

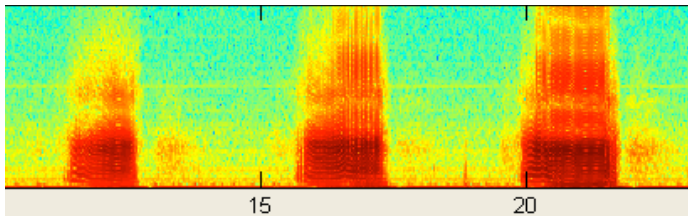


Abbildung 2: Schnarchen

## **Schlucken**

Schlucken ist ein physiologischer Reflex, welcher tagsüber häufiger ausgelöst wird als nachts (LEAR et al., 1965). Er koordiniert eine Abfolge von Muskelkontraktionen der Mundboden- sowie der Längs- und Ringmuskulatur des Ösophagus bei gleichzeitigem Verschluss von Larynx und Nasen-Rachen-Raum. Hierdurch wird ein Bolustransport in den Ösophagus bei gleichzeitigem Aspirationsschutz gewährleistet (Shaker and Hogan, 2003).

Durch diesen Verschluss der Atemwege kommt es zum Stillstand des Luftflusses und damit zum Sistieren des Atemgeräusches („apneic period“) während des Schluckprozesses (Lowell et al., 2008). Der Schluckreflex wird von einem markanten diskontinuierlichen Geräusch, genannt „double click“, begleitet (LEAR et al., 1965).

Die Langzeitregistrierung von Schlucken erfolgt nicht ausschließlich akustisch. Es werden auch pneumatische (LEAR et al., 1965) und elektromyografische Methoden (Sato and Nakashima, 2006; Sato and Nakashima, 2007) beschrieben.

Eine Störung der pharyngoaleen Clearance, beispielsweise bei Dysphagie, führt zur Gefahr von Aspirationen. Patienten mit Rhinosinusitis weisen funktionelle

Veränderungen in ihrem Schluckapparat auf, die mit der Intensität der nasalen Obstruktion korrelieren (Lemos et al., 2009).

Die folgende Abbildung zeigt ein FFT – Spektrum, auf dem ein Schluckgeräusch erkennbar ist. Das Geräusch beginnt bei 15 Sekunden nach zwei kompletten Atemzyklen.

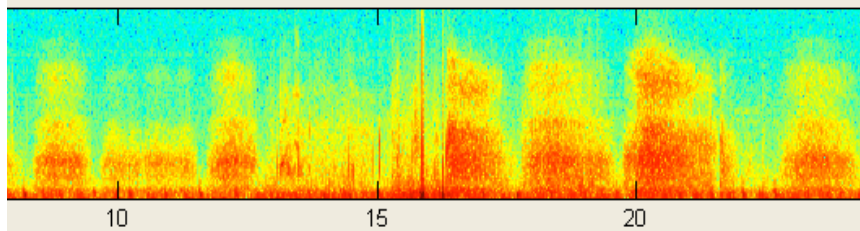


Abbildung 3: Schlucken (Trachealkanal)

## **Husten**

Der Hustenreflex kann als dreiphasiges motorisches Ereignis definiert werden (Morice et al., 2007). Er dient als Schutzmechanismus gegen inhalative Noxen, sowie als Reinigungsmechanismus der Bronchien (Widdicombe, 1995). Eine Obstruktion der Atemwege kann Reizhusten und Räusperzwang auslösen (Chang, 1999; Mantzouranis et al., 2003).

Die Reizung von Hustenrezeptoren führt zu einem tiefen Einatmen. Dieser Teil des Hustengeräusches wird als Inspirationsphase bezeichnet. Es kommt dann zu einem intraabdominellen Druckaufbau gegen eine geschlossene Glottis (Glottisschlussphase). Der Druckgradient ist abhängig vom inspiratorischen Füllungsvolumen. Es folgt ein forciertes expiratorisches Manöver, bei dem am Mund hohe Flussgeschwindigkeiten messbar sind (Expirationsphase).

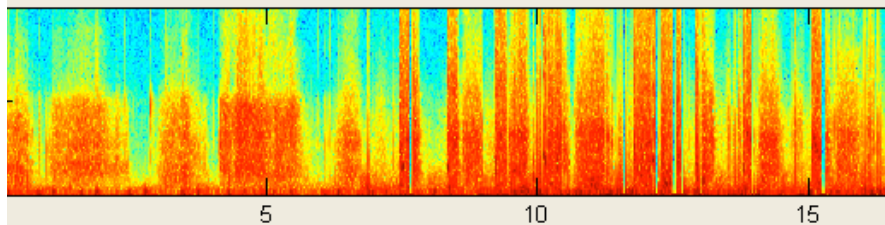
Die genaue Herkunft von Hustengeräuschen ist nicht vollständig geklärt. An der Entstehung des Hustengeräusches sind der gesamte Kehlkopfbereich, die Nasennebenhöhlen und die Mundhöhle beteiligt (Piirila and Sovijarvi, 1995). Das Hustengeräusch wird durch die hohen Flussgeschwindigkeiten und damit Verwirbelungen als intensives Rauschsignal (noise) beschrieben, dessen höchste Intensität durchschnittlich zwischen 300-700Hz liegt.

Die Intensität und Länge von Hustenereignissen unterscheidet sich bei verschiedenen Grunderkrankungen (Murata et al., 1998).

Bei nächtlichen Messungen von Hustengeräuschen wird vor allem der Hustenfrequenz („cough frequency“) und der mit Husten verbrachten Zeit

(„cough seconds“) eine diagnostische Bedeutung zugemessen (Kelsall et al., 2008; Smith et al., 2006a). Husten wirkt sich unabhängig von der Grunderkrankung negativ auf die Lebensqualität aus (French et al., 1998).

Die folgende Abbildung zeigt ein FFT – Spektrum, auf dem neun Hustenereignisse erkennbar sind. Sie beginnen bei acht Sekunden.



**Abbildung 4: Husten**

### **1.5. Häufigkeit nächtlicher Symptome**

Bislang existiert noch keine Methode, die oben genannten nächtlichen Symptome simultan über lange Zeiträume zu erfassen. Es gibt jedoch vereinzelte Studien, welche das Auftreten von einzelnen nächtlich auftretenden Symptomen beschrieben. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die aktuelle Studienlage.

#### ***Kontinuierliche Nebengeräusche***

Bereits 1985 wurde das Vorkommen von nächtlichem Wheezing bei Patienten mit Asthma bronchiale untersucht (Baughman and Loudon, 1985). Die Autoren fanden heraus, dass Wheezing am häufigsten während 4:00 Uhr und 4:30 auftrat.

Bentur führte Langzeitregistrierungen nächtlichen Wheezings bei gesunden Kindern und solchen mit Asthma bronchiale durch. Während die gesunde Studienpopulation fast kein Wheezing zeigte, kam Wheezing bei den Kindern mit Asthma bronchiale signifikant häufiger vor. Neun von zwölf Kindern (75%) zeigten während der ersten Messnacht mehr Wheezing als die Kontrollpopulation.

Wheezing korrelierte mit dem Grad der Obstruktion bei Lungenfunktionsmessungen, sowie den Ergebnissen von Symptomfragebögen. Antiinflammatorische und bronchodilatative Medikamenten führten zu einer Reduktion der nächtlichen Wheezingrate (Bentur et al., 2003).

In einer neueren Studie von Boner A.L. wurde eine nächtliche Langzeitregistrierung von Atemgeräuschen bei neun Kindern mit Asthma bronchiale durchgeführt. Hierbei wurde festgestellt, dass zwei der neun Kinder in der achtstündigen Messnacht Wheezing hatten. Kurzes episodisches Wheezing trat bei vier weiteren Kindern auf. Dies bedeutet, dass Wheezing bei 66% der Studienpopulation vorkam (Boner et al., 2010).

#### ***Schnarchen***

Hui führte bei einer Population von 88 Studenten ambulante polysomnographische Messungen durch. Er fand heraus, dass 75 % der gemessenen Probanden schnarchten. Acht Probanden schnarchten mehr als zehn Prozent der Messzeit (Hui et al., 1999).

In einer Studie von Enright, welche über 5000 Personen einschloss, schnarchten 33 % der Männer und 19 % der Frauen. Schnarchen ist somit ein häufiges nächtliches Symptom. Es tritt am häufigsten bei älteren, übergewichtigen Männern auf (Enright et al., 1996; Hui et al., 1999; Lindberg et al., 1998).

### **Schlucken**

1965 untersuchte Lear sowohl anhand der akustischen als auch der pneumatischen Methode die Schluckfrequenz von 15 erwachsenen Probanden. Im Durchschnitt schluckten diese im Wachzustand ungefähr  $24,4 \pm 8,7$  Mal pro Stunde. Während des Schlafs reduzierte sich die Schluckfrequenz auf ca.  $7,5 \pm 3,9$  Mal pro Stunde. Es wurden Perioden von über 30 Minuten beobachtet, in denen die Probanden nicht schluckten (LEAR et al., 1965).

In einer Studie von Sato et al. beträgt der Mittelwert des nächtlichen Schluckens bei acht erwachsenen Probanden  $2,9 \pm 1,3$  pro Stunde (Sato and Nakashima, 2006).

Bei zehn gesunden Kindern fand Sato eine mittlere Schluckfrequenz von  $2,8 \pm 1,7$  Ereignissen pro Stunde während des Schlafs (Sato and Nakashima, 2007). Während des Schlafs tritt Schlucken unregelmäßig auf und ist in seiner Frequenz schlafstadienabhängig: Im REM-Schlaf sowie beim Aufwachen bzw. Einschlafen wird vermehrt geschluckt (LEAR et al., 1965; Miyawaki et al., 2003; Sato and Nakashima, 2006).

### **Husten**

Die akustische Erkennung von Husten gilt als gleichwertig mit Videoaufzeichnungen (Smith et al., 2006b). Vizek et al. verwendeten ein modifiziertes Pulmotrack-Gerät, um Hustenereignisse aufzuzeichnen. Die Autoren fanden eine Spezifität von 94% und Sensitivität von 96% bei der akustischen Erkennung von Husten bei Langzeitmessungen (Vizek et al., 2010). Gesunde Erwachsene haben zwischen 0 und 16 Hustenereignisse innerhalb von 24 Stunden, wie Hsu anhand von Langzeitmessungen bei zwölf Probanden herausfand (Hsu et al., 1994). Aus diesen Daten lässt sich eine mediane Hustenfrequenz von 0 Hustenereignissen pro Stunde errechnen. Drei Prozent der Hustenereignisse traten zwischen drei Uhr und fünf Uhr nachts auf.



In einer Studie von Shann et al. wurde bei 42 gesunden Kindern Husten untersucht. Die Teilnehmer der Studie wiesen eine durchschnittliche Hustenfrequenz von 10 Ereignissen innerhalb von 24 Stunden auf. 4,7 % der Hustenereignisse traten nachts auf (Shann, 1996).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die nicht-invasive Messung nächtlich auftretender akustischer Symptome möglich ist und eine Aussage über die Häufigkeit nächtlicher Symptome, sowie einen Vergleich zwischen gesunden und erkrankten Studienteilnehmern erlaubt.

## **2. Problemstellung und Lösungsansätze**

Die Aufzeichnung von Atemgeräuschen mithilfe des Lung Sound Monitors erlaubt es, simultan nächtliche akustische Phänomene von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis nicht-invasiv zu objektivieren.

Ziel dieser Arbeit ist es, nächtlich auftretende akustische Symptome bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und bei gesunden Probanden zu untersuchen. Dabei sollen folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Ist die nächtliche Aufzeichnung von Atemgeräuschen bei Patienten mit Rhinosinusitis und Probanden sowohl ambulant als auch stationär durchführbar?
2. Weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine Normalverteilung auf? Diese Prüfung hat Auswirkungen auf die statistische Analyse, wie im Abschnitt 3.4 näher erläutert wird.
3. Welche akustischen Phänomene treten bei gesunden Probanden und bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis in der Nacht auf und wie häufig ist deren Vorkommen in Relation zur Messzeit? Mittels deskriptiver Statistik soll die Häufigkeit nächtlicher Symptome bei Patienten und Probanden beschrieben werden.
4. Da die chronische Rhinosinusitis mit einer pharyngealer Drainage von entzündlichem Sekret einhergeht, liegt die Annahme nahe, dass Patienten mit chronischer Rhinosinusitis nachts häufiger akustische Symptome als gesunde Probanden zeigen. Zur Klärung dieser Hypothese wird mittels statistischer Methoden die Häufigkeit nächtlicher akustischer Symptome zwischen der Patienten- und Probandengruppe verglichen.
5. Der Einfluss von Alter, Größe und Gewicht auf nächtliche akustische Symptome ist anhand der Literatur nicht auszuschließen. Es wird daher bei einem Teilkollektiv der Studie mittels Paarbildung geprüft, ob statistische Unterschiede zwischen den Gruppen auch unabhängig von Alter, Größe und Geschlecht der Studienteilnehmer nachweisbar sind. Das Geschlecht muss bei den Paarbildungen übereinstimmen. Als maximal erlaubte Altersdifferenz wird 15 Jahre festgelegt. Bis zu 5 kg/m<sup>2</sup> Unterschied im BMI werden ebenfalls

toleriert. Da zu erwarten ist, dass die Stichprobe durch die Paarbildung verkleinert wird, soll die statistische Analyse dieser Fragestellung lediglich zur Hypothesenfindung dienen.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Studienkollektiv**

Im Zeitraum von November 2005 bis Mai 2007 werden 20 Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und 20 gesunde Probanden in diese prospektive Studie eingeschlossen.

Mit einem standardisierten Fragebogen wird die Anamnese aller Teilnehmer erhoben. Bei der Befragung liegt der Schwerpunkt auf den Krankheiten Neurodermitis, Heuschnupfen, Asthma bronchiale, Rhinosinusitis und gastroösophagealer Reflux. Zusätzlich werden die Größe, das Gewicht, sowie die Medikamenten- und Raucheranamnese (Packyears) ermittelt.

Einschlusskriterien für die Patienten sind ein positiver CT-Befund der Nasennebenhöhlen und eine durch einen Facharzt in Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde gestellte Operationsindikation.

Als Ausschlusskriterien gelten die medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern, Schwangerschaft, sowie eine diagnostizierte Lungenerkrankung des nicht-obstruktiven Formenkreises (Beispielsweise Pneumonie, Tuberkulose oder Lungenkrebs) definiert.

### 3.2. Methoden

Der Lung Sound Monitor ist eine Entwicklung der Marburger Arbeitsgruppe Bioakustik und Signalverarbeitung. Er nimmt nächtliche Atemgeräusche über vier luftgekoppelte Mikrophone auf. Drei der Mikrofone sind an standardisierten Positionen auf der Thoraxwand (über der Trachea, sowie über dem 7.ICR links und rechts am Rücken) angebracht. In einer Brusttasche befindet sich das vierte, von der Körperoberfläche abgewandte, Mikrophon. Es registriert Außengeräusche. Die so gewonnenen analogen Daten werden gefiltert, verstärkt und anschließend in einer Datenbank gespeichert (Gross et al., 2007).



Abbildung 5: Platzierung der Mikrofone des Lung-Sound Monitors

Mithilfe eines standardisierten Bewertungsschemas werden diese Messdaten dann analysiert (Koch et al., 2007). Auf einer interaktiven Benutzeroberfläche werden Spektrogramme für alle vier Aufzeichnungskanäle dargestellt, wie auf Abbildung 6 zu erkennen ist. In diesen dreißig Sekunden langen Abschnitten lassen sich Teilbereiche markieren und beliebig oft anhören. Das Bewertungsschema befindet sich im Anhang unter Abschnitt 7.1.

Aus der Literaturstudie geht hervor, dass die meisten Symptome in einem Zeitfenster zwischen 1 und 5 Uhr zu erwarten sind (Turner-Warwick, 1988). Die Auswertung der akustischen Phänomene findet daher in diesem Zeitintervall statt. Bei der Auswertung der Daten werden einige Parameter generiert, die im Folgenden näher beschrieben werden.

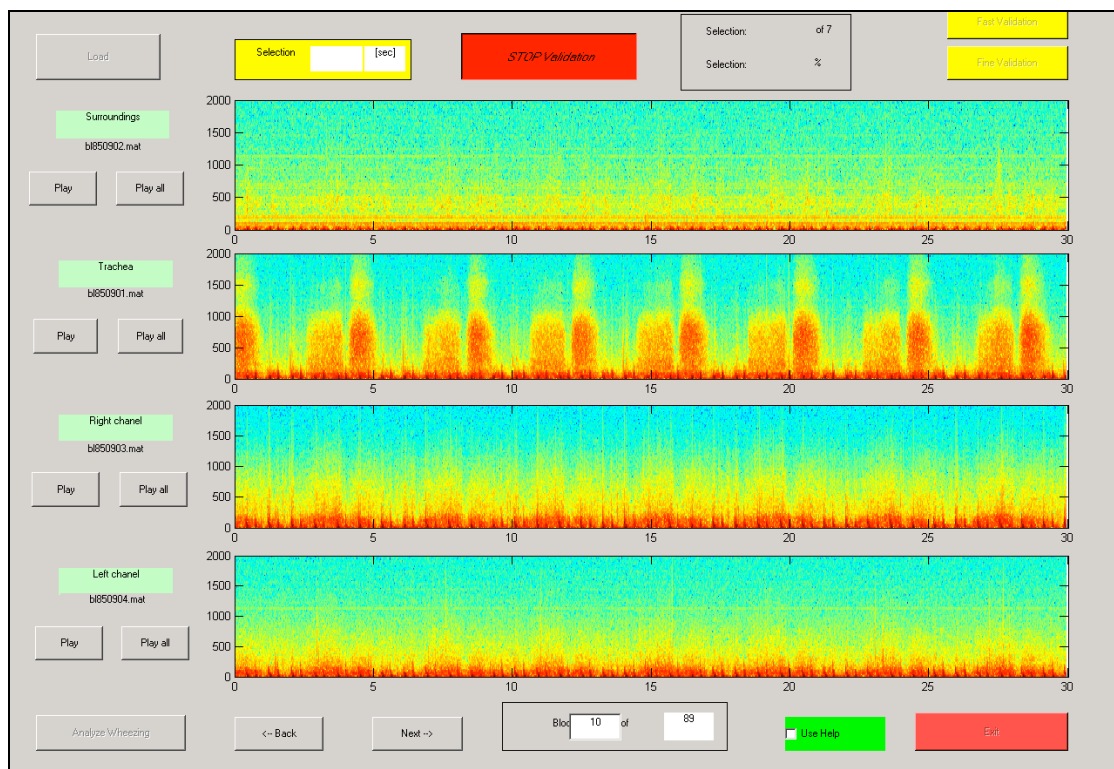


Abbildung 6: Standardisierte Auswertung der nächtlichen Atemgeräusche

### **3.3. Parameter**

#### ***Wheezing***

Bei der Bewertung von Wheezing markiert der Untersucher in einem Zeitfenster von 30 Sekunden, welchen Zeitanteil Wheezing am Atemzyklus hat. Auf diese Weise wird eine Rate gebildet ( $t_{\text{Wheezing}}/t_{\text{Gesamt}}$ ). Für die statistische Analyse wird die Wheezingrate im Bezug auf das gesamte Auswertungsintervall angegeben.

#### ***Schnarchen***

Die Bewertung des Parameters Schnarchen erfolgt analog zum Parameter Wheezing. Das Ergebnis ist eine Schnarchrate, welche den Anteil der mit Schnarchen verbrachten Zeit an der gesamten Auswertungszeit ( $t_{\text{Schnarchen}}/t_{\text{Gesamt}}$ ) wiedergibt.

#### ***Schlucken***

Es werden alle Schluckereignisse während der gesamten Auswertungsdauer gezählt. Dieser Wert wird dann durch die Dauer des Auswertungsintervalls geteilt, um eine Schluckfrequenz (Ereignisse pro Stunde) zu erhalten.

#### ***Husten***

Beim Parameter Husten wird wie bei dem Parameter Schlucken verfahren. So erhält man den Parameter Hustenereignisse pro Stunde.

### **3.4. Statistische Methoden**

Die statistische Analyse der Messdaten erfolgt mit den Programmen Microsoft Excel ® 2000 und SPSS ® Version 11.

Für das Gesamtkollektiv wurden die oben genannten Parameter auf Normalverteilung getestet. Hierzu wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Dieser statistische Test überprüft die Nullhypothese, ob die Verteilung einer gegebenen Stichprobe einer definierten Verteilung entspricht. Bei einem Signifikanzniveau von  $p > 0,1$  kann davon ausgegangen werden, dass bei dem entsprechenden Parameter Normalverteilung vorliegt.

Mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, Median und Standardabweichung) wird anschließend die Häufigkeit nächtlicher akustischer Symptome präsentiert. Hierbei können Mittelwert und Standardabweichung nur für solche Parameter angewendet werden, die eine Normalverteilung haben. Bei nicht-normalverteilten Parametern wird das Ergebnis mittels Median dargestellt.

Für die statistische Überprüfung der These, ob es Unterschiede zwischen der Patienten- und Probandengruppe gibt, wird bei Normalverteilung der Students T-Test bei unabhängigen Stichproben verwendet. Der Test prüft anhand der Mittelwerte zweier Stichproben, ob die Erwartungswerte zweier Grundgesamtheiten einander gleich sind. Als Signifikanzniveau bei diesem und allen folgenden Tests wird  $p < 0,05$  definiert.

Wenn keine Normalverteilung vorliegt, werden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests die beiden Gruppen im Bezug auf alle Parameter verglichen. Dieser Rangsummentest erlaubt einen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bei nicht-normalverteilten Grundgesamtheiten.

Bei der Untersuchung der Abhängigkeit der Parameter von anthropometrischen Faktoren wird folgendermaßen vorgegangen: Anhand von Alter, Geschlecht und BMI werden aus beiden Studienkollektiven Paare gebildet. Auf die Messparameter der Paare wird dann der Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon angewendet. Dieser nichtparametrische wird verwendet, wenn zwei gepaarte, nicht normalverteilte Stichproben darauf geprüft werden sollen, ob ihre Differenzen symmetrisch mit dem Median gleich null verteilt sind (Sachs, 2004).



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Statistik

#### **Mess- und Auswertungsmethode**

Die nächtliche Messung von Atemgeräuschen wurde 21 Mal ambulant und 19 Mal stationär ohne Komplikationen für den Untersuchten erfolgreich durchgeführt. 95% der gesammelten Daten konnten ausgewertet werden.

#### **Anthropometrische Daten**

Es wurden 6 Frauen und 14 Männer in die Patientengruppe eingeschlossen. Die Probandengruppe bestand aus 13 Frauen und 7 Männern.

Das durchschnittliche Alter der Patientengruppe betrug im Mittelwert  $45,35 \pm 18,29$  Jahre. Bei den Probanden lag der Mittelwert für das Alter bei  $42,45 \pm 22,42$  Jahren. Während der Body-Maß-Index (BMI) in der Patientengruppe im Mittelwert bei  $26,63 \pm 4,36$  lag, wiesen die Probanden einen Mittelwert von  $24,02 \pm 3,86$  auf.

Im Anhang unter Abschnitt 7.2 sind die anthropometrischen Daten der einzelnen Teilnehmer beider Gruppen im Detail aufgeführt. Mittelwerte und Standardabweichung der anthropometrischen Daten werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 präsentiert.

Patientenkollektiv	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabw.
Alter (Jahre)	21	78	45,35	18,29
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19	36,14	26,63	4,36

Tabelle 1: Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs

Probandenkollektiv	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabw.
Alter (Jahre)	19	81	42,45	22,42
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18,99	34,34	24,02	3,86

Tabelle 2: Anthropometrische Daten des Probandenkollektivs

### ***Anamnestiche Daten***

Zwölf der 20 Patienten gaben an, regelmäßig Medikamente einzunehmen. Unter den eingenommenen Medikamenten fanden sich bei sechs Patienten Beta-2-Mimantika.

Bei sechs Patienten wurde eine positive Raucheranamnese erhoben. Fünf Patienten berichteten, dass ihre chronische Rhinosinusitis eine allergische Komponente aufweist. Zusätzlich zur Diagnose Rhinosinusitis bestand in fünf Fällen ein Asthma bronchiale, darunter ein Patient mit anstrengungsinduziertem Asthma.

Von gastroösophagealem Reflux betroffen waren zwei Patienten. Ein Patient wies eine Komorbidität aus Rhinosinusitis, allergischer Rhinitis, Asthma bronchiale und Neurodermitis auf. Alle anderen Patienten mit Rhinosinusitis gaben höchstens eine zusätzliche Nebendiagnose an.

In der Probandengruppe nahmen drei Personen regelmäßig Medikamente ein. Es konnten fünf Teilnehmer mit positiver Raucheranamnese identifiziert werden. Zwei Personen waren von allergischer Rhinitis betroffen. Ansonsten bestand keine allergische Prädisposition in dieser Gruppe.

Die Zusammenfassung der Anamnese des Studienkollektivs ist im Anhang unter Abschnitt 7.3 aufgeführt.

### ***Test auf Normalverteilung der Messparameter mittels Kolmogorov-Smirnov Test***

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die Parameter auf Normalverteilung untersucht. Dies geschah für beide Gruppen getrennt. Für die Parameter Schluckereignisse pro Stunde und Schnarchrate wurde ein Signifikanzniveau von  $p > 0,1$  errechnet, womit der Nachweis einer Normalverteilung für diese Parameter erbracht ist. Die Parameter Wheezingrate und Hustenereignisse pro Stunde waren nicht normalverteilt.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test konnte auf die Messergebnisse der Probandengruppe beim Parameter Wheezing nicht angewendet werden, da Wheezing in dieser Gruppe nicht vorkam.

Die Ergebnisse des Tests sind vereinfacht in Tabelle 3 zusammengefasst. Die vollständige Tabelle findet sich im Anhang unter Abschnitt 7.5.

<b>Parameter</b>	<b>Wheezing-rate</b>	<b>Schnarch-rate</b>	<b>Schluckereignisse/h</b>	<b>Hustenereignisse/h</b>
<b>Asympt. Signifikanz (2-Seitig) Patienten (n=20)</b>	0,005	0,502(*)	0,912(*)	0,041
<b>Asympt. Signifikanz (2-Seitig) Probanden (n=20)</b>	(**)	0,474(*)	0,950(*)	0,003
(*) $p > 0,01$ (**) Die Verteilung weist keine Varianz für diese Variable auf. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest kann daher nicht ausgeführt werden.				

**Tabelle 3: Prüfung der Parameter auf Normalverteilung**

### **Häufigkeit nächtlicher Symptome bei Patienten mit Rhinosinusitis**

Bei sechs von 20 Patienten konnte nächtliches Wheezing gemessen werden. Der Median betrug 0%. Lediglich einer der Patienten mit nächtlichen Wheezing hatte ein bekanntes Asthma bronchiale. Die maximale Wheezingrate betrug 93% der Auswertungszeit.

Alle Patienten wiesen Schnarchen als nächtliches Symptom auf. Im Mittelwert schnarchte das Patientenkollektiv während  $44 \pm 28\%$  des Auswertungsintervalls. Sieben Patienten, alle männlichen Geschlechts, hatten eine Schnarchrate von über 50%.

Schlucken konnte bei 19 von 20 Patienten registriert werden. Es wurde im Durchschnitt  $8,58 \pm 4,2$  mal pro Stunde geschluckt.

Neun Patienten husteten während des Auswertungsintervalls, was einer medianen Hustenfrequenz von 0 Ereignissen pro Stunde entspricht. Bei einem Patienten traten durchschnittlich über 14 Hustenereignisse pro Stunde auf.

Eine detaillierte Zusammenfassung der Parameter findet sich in der folgenden Tabelle. Für die Messparameter einzelner Patienten wird auf den Anhang verwiesen (Tabelle 12: Ergebnisse der nächtl. Atemgeräuschmessung (Patienten)).

<b>Patienten (n=20)</b>	<b>Wheezingrate in Prozent</b>	<b>Schnarchrate in Prozent</b>	<b>Schluck- ereignisse/h</b>	<b>Husten- ereig- nisse/h</b>
<b>Mittelwert</b>	(*)	44	8,58	(*)
<b>Median</b>	0	34	9,22	0
<b>Standard- abweichung</b>	(*)	28	4,20	(*)
<b>Minimum</b>	0	5	0,00	0,00
<b>Maximum</b>	93	100	14,66	14,14
(*) Angabe mangels Normalverteilung nicht zulässig				

Tabelle 4: Häufigkeit nächtlicher Symptome des Patientenkollektivs

### **Häufigkeit nächtlicher Symptome bei gesunden Probanden**

Nächtliches Wheezing kam beim Probandenkollektiv nicht vor.

Schnarchen konnte bei 16 von 20 Probanden registriert werden. Die mittlere Schnarchrate war  $26 \pm 30\%$ .

Bei allen Probanden kam nächtliches Schlucken vor. Im Durchschnitt schluckten die Probanden mit einer Frequenz von  $5,48 \pm 3,15$  Ereignissen pro Stunde.

Nächtlicher Husten konnte bei fünf Probanden festgestellt werden. Die Gruppe zeigte eine mediane Hustenfrequenz von 0 Ereignissen pro Stunde. Der Proband mit den häufigsten Hustenereignissen wies eine durchschnittliche Hustenfrequenz von 2,19 Ereignissen pro Stunde auf.

Für eine detailliertere Aufstellung wird auf Tabelle 5 verwiesen.

<b>Probanden (n=20)</b>	<b>Wheezingrate in %</b>	<b>Schnarchrate</b>	<b>Schluck- ereignisse/h</b>	<b>Husten- ereig- nisse/h</b>
<b>Mittelwert</b>	(*)	26	5,48	(*)
<b>Median</b>	0	19	5,00	0
<b>Standard- abweichung</b>	(*)	30	3,15	(*)
<b>Minimum</b>	0	00	0,94	0
<b>Maximum</b>	0	92	12,19	2,19
(*) Angabe mangels Normalverteilung nicht zulässig				

**Tabelle 5: Häufigkeit nächtlicher Symptome des Probandenkollektivs**

## 4.2. Statistische Datenanalyse

### *Vergleich der Häufigkeit nächtlicher Symptome zwischen Patienten und Probanden*

Um die Interpretation der Messergebnisse zu erleichtern, erfolgt die Darstellung mittels Boxplots. Auf der Ordinate findet sich der jeweilige Parameter. Angegeben sind Median (Schwarze Linie), oberes und unteres Quartil (Ockerfarbene Markierung), sowie Minimum und Maximum (T-förmige Markierungen).

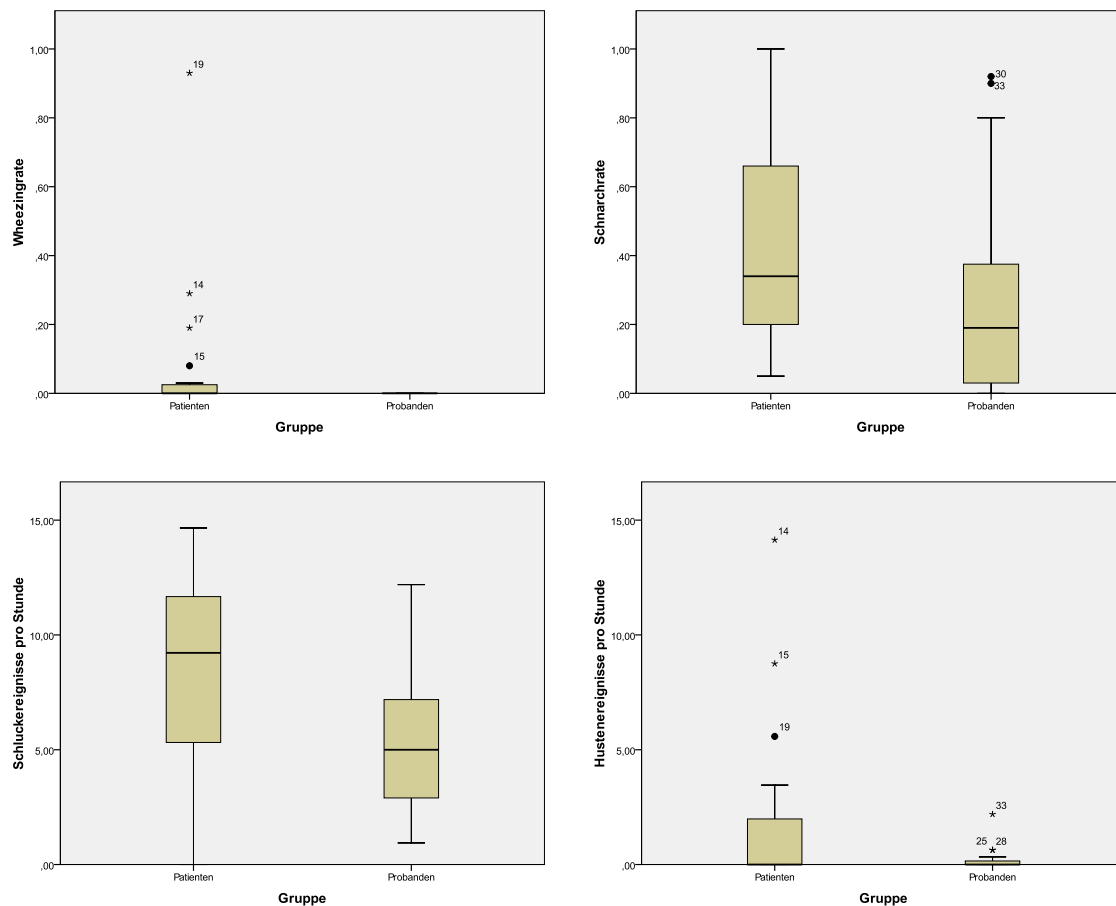


Abbildung 7: Boxplots der Parameter beider Gruppen

In der Patientengruppe kommen nächtlich auftretende akustische Phänomene häufiger vor. Die Maxima der Parameter liegen höher als in der Probandengruppe. Deutliche Unterschiede im Median sieht man beim Parameter Schnarchrate und Schluckereignisse pro Stunde. Sowohl bei der

Wheezingrate als auch bei den Hustenereignissen pro Stunde kamen Ausreißer vor.

### ***Statistischer Test bei normalverteilten Parameter***

Die Parameter Schnarchrate und Schluckereignisse pro Stunde weisen eine Normalverteilung auf, weshalb der Students T-Test bei unabhängigen Stichproben zur Anwendung kommt.

Die Ergebnisse des T-Tests bei unabhängigen Stichproben zeigen bei der Schnarchrate einen mittleren Unterschied von 17% (KI -1,3% - 35,8%). Der Test auf Signifikanz bei 95% Konfidenzintervall liefert einen p-Wert von 0,07.

Beim Vergleich der Schluckereignisse pro Stunde zeigt sich ein mittlerer Unterschied von 3,1 Ereignissen pro Stunde (KI 0,72-5,48 Ereignisse pro Stunde) zwischen den Gruppen. Das Ergebnis hat ein Signifikanzniveau von  $p=0,01$ .

Die detaillierte Aufstellung der Ergebnisse des Tests ist im Anhang unter Abschnitt 7.6 aufgeführt.

### ***Statistischer Test bei nicht-normalverteilten Parametern***

Da die Parameter Wheezingrate und Hustenereignisse pro Stunde nicht normalverteilt sind, erfolgt der statistische Vergleich zwischen Patienten und Probanden mittels des Mann-Whitney-U Tests für unabhängige Stichproben.

Der Test liefert beim Parameter Wheezingrate eine asymptotische Signifikanz von  $p=0,009$ , sowie eine exakte Signifikanz von  $p=0,108$ .

Für den Parameter Hustenereignisse pro Stunde wird mit dem Test eine asymptotische Signifikanz von  $p=0,092$ , sowie eine exakte Signifikanz von  $p=0,157$  errechnet.

Im Anhang unter Abschnitt 7.7 findet sich eine detailliertere Aufstellung der Testergebnisse.

### **Paarbildung**

Um mögliche Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter und BMI zu untersuchen, werden anhand dieser anthropometrischen Eigenschaften Paare zwischen Patienten und Probandenkollektiv gebildet. Tabelle 6 zeigt diese Paarbildungen.

<b>Paar</b>	<b>Pa-</b> <b>tient</b>	<b>Alter</b>	<b>BMI</b>	<b>Ge-</b> <b>schl.</b>	<b>Pro-</b> <b>band</b>	<b>Alter</b>	<b>BMI</b>	<b>Ge-</b> <b>schl.</b>
<b>nr</b>	<b>ID</b>	<b>(Jahre)</b>	<b>(kg/ m<sup>2</sup>)</b>	<b>m/w</b>	<b>ID</b>	<b>(Jahre)</b>	<b>(kg/ m<sup>2</sup>)</b>	<b>m/w</b>
<b>1</b>	1	26	19,27	w	1	22	21,22	w
<b>2</b>	3	41	29,05	m	20	37	34,04	m
<b>3</b>	5	34	22,84	m	12	23	19,11	m
<b>4</b>	6	26	19,16	w	17	30	19,43	w
<b>5</b>	8	25	22,84	m	4	24	21,46	m
<b>6</b>	10	28	25,38	m	10	25	27,04	m
<b>7</b>	12	78	23,74	m	18	66	24,21	m
<b>8</b>	13	52	25,61	w	15	55	25,34	w
<b>9</b>	15	68	31,53	m	5	67	27,76	m
<b>10</b>	16	72	22,51	w	13	80	22,72	w
<b>11</b>	17	31	24,38	m	19	26	20,31	m
<b>12</b>	18	47	27,28	w	6	57	25,86	w

**Tabelle 6: Paarbildung zwischen Probanden und Patienten**



### **Wilcoxon-Rangsummen-Test für verbundene Stichproben**

Die Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummentests sind in Tabelle 7 aufgeführt. Auffallend ist, dass die Schnarchrate eine asymptotische Signifikanz von  $p=0,894$  aufweist. Die Schluckfrequenz zeigt eine Signifikanz von  $p=0,006$ . Bei der Hustenfrequenz und der Wheezingrate ist eine Tendenz erkennbar ( $p < 0,1$ ).

	<b>Wheezinrate (Probanden) – Wheezingrate (Patienten)</b>	<b>Schnarchrate (Probanden) – Schnarchrate (Patienten)</b>	<b>Hustenfrequenz (Probanden) – Hustenfrequenz (Patienten)</b>	<b>Schluck- frequenz (Probanden) – Schluckfreque nz (Patienten)</b>
<b>Z</b>	-1,826	-,133	-1,753	-2,746
<b>Sig. (**)</b>	,068	,894	,080	,006(*)
(*) - $p < 0,05$				
(**) Asymptotische Signifikanz; 2-Seitig				

Tabelle 7: Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummen-Tests für die Paare

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion der Methode**

Das Lung Sound Monitoring erlaubt die simultane nicht-invasive Aufzeichnung aller PNDS-assoziierten nächtlich auftretender akustischen Phänomene. Es wurden keine technischen Probleme oder Unverträglichkeiten bei den Messungen berichtet. Die aufgezeichneten Daten zeigten trotz unterschiedlicher Messbedingungen eine sehr zufriedenstellende Auswertungsqualität. Alle Auswertungsdaten sind über eine Datenbank für eine erneute klinische Beurteilung oder zu Studienzwecken nutzbar.

Andere vorgestellte Messmethoden registrieren ebenfalls nächtlich Symptome über lange Zeiträume, jedoch mit dem Unterschied, dass jeweils nur ein Symptom aufgezeichnet wird. Solche diskreten Verfahren bieten den Vorteil, dass bei der Auswertung lediglich das aufzuzeichnende Symptom von Artefakten abgegrenzt werden muss, was zu einer hohen Sensitivität und Spezifität führt (Gross, 2006;Sato and Nakashima, 2006;Vizel et al., 2010).

Die Schwierigkeit des hier verwendeten akustischen Ansatzes liegt also in zweierlei Punkten: Erstens führt die simultane Registrierung von nächtlichen akustischen Symptomen zu Überlagerungsphänomenen. So kann beispielsweise lautes Schnarchen Wheezing überlagern, wodurch eine geringere Sensitivität bei der Erkennung von Wheezing entsteht. Zweitens werden bei Messungen in stationären Mehrbettzimmern oder zu Hause Außengeräusche, wie etwa das Schnarchen von Zimmergenossen, mit aufgezeichnet.

Um dem entgegenzusteuern, wurden alle Untersucher in der Auswertungsmethode geschult. Das standardisierte Auswertungsschema half, anhand eindeutiger diagnostischer Kriterien (beispielsweise Schnarchen während der Inspirationsphase, Wheezing während der Expirationsphase) zu einer guten Übereinstimmung bei der Auswertung beizutragen (Benz, 2008;Koch et al., 2007). Eine Voraussetzung für die Differenzierung der verschiedenen Parameter sind die an unterschiedlichen Körperstellen platzierten Mikrofone (Pasterkamp et al., 1997b).

Eine Kombination unterschiedlicher diskreter Messmethoden führt vermutlich zu einer noch besseren Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung nächtlicher Symptome, erscheint aber aufgrund des verminderten Komforts für den Patienten, sowie der verlängerten Auswertungszeit, nicht sinnvoll. Letztendlich bietet nur der akustische Messansatz die Möglichkeit einer komfortablen simultanen Messung nächtlicher Symptome, was eine Beeinträchtigung des Schlafs minimiert.

## ***5.2. Häufigkeit nächtlicher Symptome bei Patienten und Probanden***

### ***Prüfung auf Normalverteilung***

Die vorliegende Arbeit ist die erste, welche die PNDs-assozierten nächtlich auftretenden akustischen Phänomene untersucht und für Patienten mit chronischer Rhinosinusitis beschreibt. Auch ist dies die erste Studie über die simultane Messung bei gesunden Probanden.

Durch die vergleichsweise aufwendige Analyse der Messdaten musste der Umfang der Stichprobe auf  $n=20$  pro Gruppe beschränkt werden. Dies hat zur Folge, dass für die Parameter Wheezing und Husten keine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte und daher eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nur bedingt möglich ist.

### ***Patienten***

Diejenigen fünf Patienten der vorliegenden Arbeit, welche ein bekanntes und behandeltes Asthma bronchiale hatten, zeigten keine oder nur kurzfristige nächtliche obstruktive Geräusche. Bentur entdeckte nächtliches Wheezing bei 75% seiner Patienten. Er untersuchte jedoch Kinder mit neudiagnostiziertem unbehandeltem Asthma bronchiale. Unter antiobstruktiver Therapie verbesserten sich die nächtlichen Symptome der Patienten (Bentur et al., 2003).

Die bestehende Asthmatherapie der fünf Patienten mit Asthma bronchiale in der vorliegenden Arbeit hatte demnach einen dämpfenden Effekt auf das Auftreten nächtlicher Symptome. Dies kann die Häufigkeit nächtlicher akustischer Symptome bei der Patientengruppe beeinflusst haben.

Umso relevanter ist es, dass durch die angewandte Methode in fünf Fällen (25%) nächtliches Wheezing neu entdeckt wurde.

Diese fünf Patienten mit neu entdeckter nächtlicher Obstruktion zeigten in drei Fällen eine hohe Frequenz von Husten- und Schluckereignissen. Im Falle von Husten kann von einer gemeinsamen pathophysiologischen Grundlage ausgegangen werden (Chang, 1999).

Schlucken tritt im Patientenkollektiv häufig im Zusammenhang mit mehreren nächtlichen Symptomen auf. Sieben von acht Patienten, die mehr als 10 Schluckereignisse pro Stunde aufwiesen, hatten mindestens zwei andere nächtliche Symptome. Insgesamt hatten 63% der Patienten mit drei oder mehr Symptomen eine Schluckrate von über 10 Ereignissen pro Stunde.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Pathophysiologie des PNDS, nämlich dass der postnasale Abfluss von entzündlichem Sekret zu Bronchokonstriktion und Husten führt (Irwin et al., 1984; Nolte and Berger, 1983).

Im Einklang mit den Diagnosekriterien des PNDS kann also in fünf von zwanzig Fällen (25%) die Diagnose eines manifesten PNDS im Rahmen einer chronischen Rhinosinusitis gestellt werden.

### **Probanden**

Nächtliches Wheezing kam im Probandenkollektiv nicht vor. Im Einklang mit den Ergebnissen von Bentur und Boner kann somit die Schlussfolgerung gezogen werden, dass nächtliches Wheezing ein wichtiges, klinisch relevantes Symptom darstellt, was einer weiteren Abklärung bedarf (Bentur et al., 2003; Boner et al., 2010; Reinke et al., 2007).

Eine Schnarchrate von über 10% trat in der vorliegenden Untersuchung bei 60% der gesunden Probanden auf. Bei Hui's Studie waren dies nur neun Prozent. Diese Abweichung ist durch einen Altersbias bei Hui's Studie zu erklären: Der Autor untersuchte vornehmlich Studenten im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, während die vorliegende Untersuchung Ergebnisse aller Altersklassen präsentiert. Weiterhin bleibt Hui den Nachweis einer Normalverteilung seiner Ergebnisse schuldig (Hui et al., 1999).

Vergleicht man die Häufigkeit nächtlichen Schluckens im Probandenkollektiv mit den Ergebnissen Satos und Lears, so liegt die vorliegende Studie mit  $5,48 \pm$

3,15 Ereignissen pro Stunde genau zwischen den beiden vorhergehenden Untersuchungen. Lears Arbeit eignet sich am besten zum Vergleich, da dieser Autor auch die akustische Methode verwendete. Sowohl Sato als auch Lear hatten eine kleinere Studienpopulation mit geringerer Altersverteilung. Auch fand sich keine Angabe über den Nachweis einer Normalverteilung ihrer Daten. Auch Hsu konnte keine Normalverteilung für den Parameter Hustenfrequenz bei seinen Probanden nachweisen (Hsu et al., 1994). Shanns Untersuchung von gesunden Kindern zeigte hingegen ein häufigeres Vorkommen von nächtlichen Hustenereignissen als bei der vorliegenden Studie (Shann, 1996). Diese Diskrepanz ist dadurch zu erklären, dass Shann Kinder untersuchte, die allgemein ein empfindlicheres Bronchialsystem hatten und somit auch ohne zugrundeliegende Pathologie auf unspezifische Reize reagierten.

### **5.3. Statistische Datenanalyse**

#### ***Vergleich zwischen Patienten und Probanden***

Der statistische Vergleich der Messergebnisse zeigt, dass die Patienten signifikant häufiger Schlucken als die Probanden ( $p=0,01$ ). Auch zeigen die Patienten eine höhere Schluckrate als die Probandenkollektive Satos (Differenz 5,68 Ereignisse/h) und Lears (Differenz 1,08 Ereignisse/h). Aufgrund methodologischer Unterschiede zwischen den Studien hat jedoch der Vergleich mit der Probandengruppe der vorliegenden Untersuchung eine höhere Aussagekraft.

Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis vermehrt pharyngeale Drainage von entzündlichem Sekret stattfindet.

Wheezing tritt signifikant häufiger bei den Patienten auf, wenn man die asymptotische Signifikanz ( $p=0,009$ ) anwendet. Die exakte Signifikanz des vergleichenden Tests ( $p=0,108$ ) liefert eher eine Tendenz. Da der vorliegenden Arbeit eine eher kleine Stichprobe zugrunde liegt, stellt die exakte Signifikanz eine realistischere Einschätzung dar (Sachs, 2004).

Schnarchen zeigte im Vergleich beider Gruppen eine starke Tendenz ( $p=0,07$ ). Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung verbringen also Patienten mit Rhinosinusitis durchschnittlich doppelt so viel Zeit mit Schnarchen als Probanden, wenn man Einflussgrößen wie Alter, Größe und Geschlecht

unberücksichtigt lässt. Dieses Phänomen lässt sich damit erklären, dass bei chronischer Rhinosinusitis nasale Obstruktion eine Nasenatmung verhindert und somit zu Schnarchen führt.

Es husten fast doppelt so viele Patienten wie Probanden während der Messnacht. Die statistische Überprüfung dieser Beobachtung liefert eine Tendenz (asymptot. Signifikanz  $p=0,092$ ). Demnach war die Stichprobengröße in Relation zur Häufigkeit nächtlichen Hustens zu klein, um einen signifikanten Unterschied nachweisen zu können.

### ***Einfluss anthropometrischer Faktoren***

Für den Parameter Schlucken ließ sich deutlich zeigen, dass Patienten auch unabhängig von Alter, BMI und Geschlecht häufiger schlucken als Probanden. Die Prüfung der Parameter Hustenfrequenz und Wheezingrate lieferte eine gleichartige Tendenz wie die vergleichende Statistik unabhängiger Stichproben. Ein Einfluss anthropometrischer Faktoren auf diese Parameter ist somit unwahrscheinlich, was auch der Studienlage entspricht (Gross et al., 2000).

Anders verhält es sich für den Parameter Schnarchen. Der Wilcoxon-Rangsummentest zeigt ein Signifikanzniveau  $p = 0,859$ . Dies ist damit zu erklären, dass durch die Paarbildung weniger Männer in die Analyse eingingen. Es lässt sich folgern, dass der Parameter Schnarchen abhängig von Alter, BMI und Geschlecht ist. Somit muss die bei der vergleichenden Statistik unabhängiger Stichproben festgestellte Tendenz abgemildert werden.

### ***5.4. Ausblick***

Es konnte belegt werden, dass das Lung Sound Monitoring eine geeignete ambulante wie stationäre Methode ist, um nächtliche akustische Symptome bei Patienten mit Rhinosinusitis und bei gesunden Probanden nicht-invasiv zu untersuchen. 25% der gemessenen Patienten hatten ein manifestes PNDS mit nächtlicher Obstruktion, Husten und vermehrter Schluckrate. Die Schluckfrequenz ist derjenige Parameter, der unabhängig von anthropometrischen Einflüssen die Gruppen voneinander unterscheidet. Diese Ergebnisse stimmen mit der bekannten Pathophysiologie des PNDS überein.

Dennoch kamen Patienten vor, die eine sehr niedrige oder normale Schluckrate bei gleichzeitig mehreren nächtlichen akustischen Symptomen zeigten. Es entsteht der Verdacht, dass weniger die Schluckfrequenz, sondern eher die

individuelle pharyngeale Clearance des Patienten eine Rolle bei der Verhinderung von Sekretaspiration spielt.

Husten und Schlucken erfüllen als natürliche Schutzreflexe diese Funktion. Während Schnarchen ein Symptom nasaler Obstruktion ist, kann das Auftreten nächtlichen Wheezings als Konsequenz einer gestörten pharyngealen Clearance betrachtet werden. Dies geschieht sowohl bei zu großen Sekretmengen (hohe Schluckrate) als auch bei Unterfunktion (niedrige Schluckrate) im Rahmen von funktionellen Veränderungen des Schluckapparats (Lemos et al., 2009).

Husten kann sowohl als Schutzmechanismus bei pharyngealer Reizung, als auch im Rahmen einer Obstruktion auftreten. Da sich akustische Hustenereignisse bei pharyngealer und obstruktiver Genese unterscheiden (Murata et al., 1998), kann es notwendig sein, Husten nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ zu beschreiben. Hierfür ist der Parameter Hustenrate, also der zeitliche Anteil der Hustenereignisse an der Auswertungszeit, geeignet (Smith et al., 2006a).

Folgestudien mit größerem Stichprobenumfang sind notwendig, damit die weniger häufigen nächtlichen Symptome Wheezing und Husten normalverteilt analysiert werden können. Des Weiteren sollten diese Studien darauf ausgerichtet sein, zeitliche Zusammenhänge zwischen den nächtlichen Symptomen zu analysieren.

Ebenso erscheint eine Untersuchung nächtlicher Atemgeräusche mittels Lung Sound Monitoring bei Patienten mit Asthma bronchiale sinnvoll. Auf diese Weise können nächtliche Obstruktion im Rahmen eines PNDS von nächtlicher Obstruktion bei Asthma bronchiale besser voneinander abgegrenzt werden. Hierbei ist zu erwarten, dass die Schluckfrequenz aufgrund unterschiedlicher Pathophysiologie keine größere Rolle spielt.

## **6. Zusammenfassung**

Die chronische Rhinosinusitis ist eine häufige Erkrankung, die mit hohen Kosten für das Gesundheitswesen einhergeht. In vereinzelt Fällen kommt es durch postnasalen Abfluss entzündlichen Sekrets zum sogenannten Post-Nasal-Drip Syndrom, das mit nächtlicher Bronchokonstriktion und Reizhusten einhergehen kann. Die PNDs-assozierten nächtlich auftretenden akustischen Phänomenen wie Schnarchen, Schlucken, Husten und Wheezing wurden bislang nicht simultan in diesem schwer erfassbaren Zeitraum registriert und analysiert.

Mit dem Lung Sound Monitor wurden zur Untersuchung dieses Sachverhalts bei 20 Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und 20 gesunden Probanden eine ambulante Messung nächtlicher Atemgeräusche durchgeführt. Es wurde dann ein Vergleich nächtlicher akustischer Symptome mittels Student's T-Test und Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Bei 25% der Patienten mit Rhinosinusitis wurde ein manifestes PNDs mit nächtlichen obstruktiven Atemgeräuschen diagnostiziert. Patienten mit chronischer Rhinosinusitis schlucken im Durchschnitt mit  $8,58 \pm 4,2$  Ereignissen/h dreimal häufiger als das gesunde Vergleichskollektiv ( $5,48 \pm 3,15$  Ereignissen/h). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,01$ ). Nächtliches Wheezing wurde bei sechs Patienten registriert. Im Median unterschied sich die Wheezingrate (Anteil von Wheezing an der Messzeit) nicht zwischen Patienten- und Probandenkollektiv. Statistisch war eine Tendenz erkennbar ( $p=0,108$ ). Schnarchen und Husten trat tendenziell häufiger bei den Patienten auf. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Anhand der Ergebnisse der Studie lässt sich folgern, dass bei Patienten mit Rhinosinusitis Veränderungen der pharyngealen Drainage von Sekret mit obstruktiven Atemgeräuschen assoziiert sind. Zur Untermauerung dieser Hypothese sind Studien mit größeren Stichproben nötig. Ebenso erscheint sinnvoll, zeitliche Zusammenhänge zwischen nächtlichen Symptomen zu untersuchen.



## 7. Anhang

### 7.1. Bewertungsschema

Parameter	Einteilung	Beurteilung
Qualität der Aufzeichnung	sehr gut 1	alle Kanäle sind gut; Ausnahme Außenkanal (-> Filter) Atmung muss erkennbar sein (Ausnahme: Atemaussetzer)
	gut 2	
	ok 3	mindestens 1 Kanal ist gut auswertbar
	Nicht gut 0	(es erfolgt keine weitere Beurteilung)
Außengeräusche (nicht vom Patienten verursacht)	Nein 1	nur, wenn es deutlich zu hören ist und als störend empfunden wird; bei gleichzeitigem Vorhandensein von mehreren Kategorien ist die deutlichste/häufigste zu nehmen. (tonal/melodisch: z.B. Sprache, Musik, TV / diskontinuierlich: z.B. Knacken, Türenschiagen) Ausnahme: Rauschen Außenkanal nur bei Fremdrauschen (zB Lüftergeräusch)
	tonal/melodisch 2	
	Rauschen 3	
	diskontinuierlich 4	
	sonstige 5	
Artefakte (nur vom Patienten selbst verursacht)	Nein 1	nur, wenn es deutlich zu hören ist und als störend empfunden wird; bei gleichzeitigem Vorhandensein von mehreren Kategorien ist die deutlichste/häufigste zu nehmen.
	Bewegung 2	
	Schlucken 3	
	Darmgeräusch 4	
	Herzgeräusch 5	
	Sprache 6	
	sonstige 7	
(Wheezing/Rhonchus)	1	Keine
	2	Einseitig
	3	Beidseitig
	4	nur tracheal
Wheezing Rate (WR) Jeweils nur die zeitlichen Fragmente zusammenzählen. Kriterien für Wheezing: Kontinuierliche Geräusche mit durchgehend melodischem Charakter. Am lautesten auf den Lungenkanälen. Dürfen zusätzlich auch in der Trachea und sehr leise im Außenkanal vorkommen. Cave Mikrofonlokalisation!	1	kein Wheezing
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
Rhonchus Rate (RhR) Jeweils nur die zeitlichen Fragmente zusammenzählen. Kriterien für Rhonchi: Tiefe, kontinuierliche, modulierte Geräusche "Knattern", "Motorgeräusch". Am lautesten	1	kein Rhonchus
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)

über den Lungenkanälen, dürfen auch leise in der Trachea vorkommen. Cave Mikrofonlokalisation!		
Karchel Rate (KR)	1	kein Rhonchus
Jeweils nur die zeitlichen Fragmente zusammenzählen. Kriterien für Karcheln: diskontinuierliche Rasselgeräusche (ähnlich grobblasig), die nur über der Trachea vorkommen.	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
Schnarchen Auch in Obstruktionsrate bewerten! Kriterien für Schnarchen: Können expiratorisch und inspiratorisch auftreten. Können Rhonchi oder Wheezing ähneln. Wichtigstes Kriterium ist: Laut auf dem Außenkanal hörbar. Laut in der Trachea hörbar. Dürfen auch über den Lungenflügeln hörbar sein.	1	Kein
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
Obstruktionsrate (von Wheezing, Rhonchus, obstr. Karcheln und Schnarchen zusammen) -> Gesamtzeit wird auf Zeitachse projiziert	1	keine (automatisch, falls Obstruktive Geräusche 1=keine)
	2	Maximum von WR, RhR, KR und SR oder ggf. mehr, falls beides vorhanden ist
	3	
	4	
	5	
	6	
	7	
Husten vorhanden	1	Nein
	2	Ja
Hustenart	1	eher trocken
	2	eher feucht
	3	Unklar
Anzahl der Hustenstöße? Kriterien für Husten: Eindeutiges Hustengeräusch, Laut auf allen Kanälen, Trachea und Lungenkanäle u.U. sogar übersteuert.	1 ... 19	1 ... 19
	20	>=20
Hustenrate Zeit wird von Anfang bis Ende der Hustenattacke gemessen. Ende = komplette Ein-/Ausatmung muss vorhanden sein	1	Kein
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
Anzahl Räuspern	1 ... 19	1 ... 19

viele Oberwellen sichtbar,	20	>=20
Achtung: Husten hat tonale Komponente	Keine	Keine
Obstruktives Schnarchen	1	Nein
	2	Ja
Atempausen/Obstr. der oberen Atemwege (bei mehrerem: 3>2)	1	Nein
	2	Unterbrechung des Atemzyklus (=Obstruktion obere AW)
	3	Atempause > 10 Sekunden
Rasseln	1	Kein
(=crackle)	2	Vereinzelt
	3	regelmäßig inspiratorisch
	4	regelmäßig expiratorisch
	5	regelmäßig in- und expiratorisch
	6	regelmäßig nur end-inspiratorisch
	7	Karcheln (Expiratorische Coarse Crackels i.d. Trachea)

## 7.2. Anthropometrische Daten

### Patienten

Patient	Ge- schlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (Kg)	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )
patient 1	weiblich	26	175	59	19,27
patient 2	männlich	35	180	100	30,86
patient 3	männlich	41	176	90	29,05
patient 4	weiblich	42	168	102	36,14
patient 5	männlich	34	180	74	22,84
patient 6	weiblich	26	174	58	19,16
patient 7	männlich	34	178	86	27,14
patient 8	männlich	25	170	66	22,84
patient 9	männlich	21	173	86	28,73
patient 10	männlich	28	183	85	25,38
patient 11	männlich	67	182	107	32,30
patient 12	männlich	78	168	67	23,74
patient 13	weiblich	52	170	74	25,61
patient 14	männlich	50	180	83	25,62
patient 15	männlich	68	168	89	31,53
patient 16	weiblich	72	152	52	22,51
patient 17	männlich	31	180	79	24,38
patient 18	weiblich	47	168	77	27,28
patient 19	männlich	58	181	92	28,08
patient 20	männlich	72	175	92	30,04

Tabelle 8: Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs

**Probanden**

<b>Proband</b>	<b>Ge- schlecht</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Größe (cm)</b>	<b>Gewicht (Kg)</b>	<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
proband 1	weiblich	22	175	65	21,22
proband 2	weiblich	69	159	48	18,99
proband 3	weiblich	26	187	77	22,02
proband 4	männlich	24	178	68	21,46
proband 5	männlich	67	176	86	27,76
proband 6	weiblich	57	168	73	25,86
proband 7	weiblich	81	158	60	24,03
proband 8	weiblich	69	168	73	25,86
proband 9	weiblich	21	160	60	23,44
proband 10	männlich	25	198	106	27,04
proband 11	weiblich	19	172	88	29,75
proband 12	männlich	23	183	64	19,11
proband 13	weiblich	80	173	68	22,72
proband 14	weiblich	26	180	71	21,91
proband 15	weiblich	55	181	83	25,35
proband 16	weiblich	26	178	81	25,56
proband 17	weiblich	30	162	52	19,81
proband 18	männlich	66	176	75	24,21
proband 19	männlich	26	183	68	20,31
proband 20	männlich	37	183	115	34,04

Tabelle 9: Anthropometrische Daten des Probandenkollektivs

### 7.3. Anamnestische Daten

#### Patienten

Pa- tient nr.	Pack- years	Allerg. Rhinitis	Asthma bronchiale	Reflux	Neuro- dermitis	Medikation
1	0	-	-	-	-	-
2	0	Ja	-	-	-	-
3	0	Ja	-	-	-	Leponex, Tegretal
4	0	-	-	-	-	-
5	0	-	-Ja	-	-	Symbicort
6	2,5	Ja	-	-	-	-
7	15	-	-	Ja	-	L-Thyroxin
8	7	Ja	Ja	-	Ja	Symbicort, Cetiricin
9	0	-	-	-	-	-
10	0	-	-	-	-	-
11	12	Ja	-	-	-	L-Thyroxin, Sortis, Minirin, Hydrocortison
12	0	-	-	-	-	Simvastatin, Atenolol, Nifedipin, Ibuprofen, Triamteren
13	0	-	-	Ja	-	Diclofenac, Prednisolon, Euthyrox, Pantozol
14	0	-	-	-	-	-
15	0	-	Ja	-	-	Salbutamol, Alvesco, Foradil, Bronchoretard
16	0	-	Ja	-	-	Atrovent LS, Oxis, Pulmicort, ASS Protect, Prednison, Ilopurinol, NAC Rathiopharm, Flutide
17	0,5	-	-	-	-	-
18	7,5	-	-	-	-	Allopurinol
19	0	-	-	-	-	Clopidogrel, Pantozol, Felodipin
20	0	-	Ja	-	-	Symbicort

Tabelle 10: Ergebnisse der Anamneseerhebung beim Patientenkollektiv

**Probanden**

Proband nr.	Packyears	Allerg. Rhinitis	Asthma	Reflux	Neuro-dermitis	Medikation
1	0	-	-	-	-	-
2	5	-	-	-	-	-
3	0	-	-	-	-	-
4	0	-	-	-	-	-
5	24	Ja	-	-	-	Methotrexat, Diclofenac
6	0	-	-	-	-	-
7	0	-	-	-	-	Nebilet, ASS 100
8	0		-	-	-	Amaryl, Falicard, Andante
9	0	-	-	-	-	-
10	4	-	-	-	-	-
11	0	-	-	-	-	-
12	0	-	-	-	-	-
13	0	-	-	-	-	-
14	0	-	-	-	-	-
15	0	-	-	-	-	-
16	0	-	-	-	-	-
17	20	-	-	-	-	-
18	80	-	-	-	-	-
19	0	-	-	-	-	-
20	0	Ja	-	-	-	-

Tabelle 11: Ergebnisse der Anamneseerhebung beim Probandenkollektiv

#### 7.4. Ergebnisse der nächtlichen Langzeitmessung von Atemgeräuschen

##### Patienten

Patient	Wheezingrate (%)	Schnarchrate (%)	Schluckereignisse/h	Hustenereignisse/h
pat 1	0,00	0,19	9,38	0,00
pat 2	0,00	0,69	0,00	0,00
pat 3	0,00	0,81	9,89	0,00
pat 4	0,00	0,30	7,66	2,23
pat 5	0,00	0,48	2,39	0,00
pat 6	0,00	0,19	3,49	0,00
pat 7	0,00	0,82	8,18	0,00
pat 8	0,00	0,21	12,45	0,00
pat 9	0,00	0,28	3,75	0,00
pat 10	0,02	0,19	6,88	0,00
pat 11	0,00	0,38	3,44	0,31
pat 12	0,00	0,34	14,66	1,02
pat 13	0,00	0,34	9,06	0,00
pat 14	0,29	0,53	14,57	14,14
pat 15	0,08	0,63	12,19	8,75
pat 16	0,00	0,05	10,00	3,46
pat 17	0,19	0,12	13,60	1,74
pat 18	0,03	0,29	11,15	0,00
pat 19	0,93	1,00	8,02	5,58
pat 20	0,00	0,89	10,91	0,34

Tabelle 12: Ergebnisse der nächtl. Atemgeräuschmessung (Patienten)



**Probanden**

<b>Proband</b>	<b>Wheezingrate (%)</b>	<b>Schnarchrate (%)</b>	<b>Schluck- ereignisse/h</b>	<b>Husten- ereignisse/h</b>
prob 1	0	0,32	2,67	0,00
prob 2	0	0,19	12,19	0,00
prob 3	0	0,02	3,75	0,00
prob 4	0	0,00	4,89	0,00
prob 5	0	0,21	6,25	0,63
prob 6	0	0,43	5,11	0,00
prob 7	0	0,31	3,13	0,00
prob 8	0	0,19	4,06	0,63
prob 9	0	0,00	6,25	0,00
prob 10	0	0,90	5,94	0,00
prob 11	0	0,00	7,81	0,00
prob 12	0	0,04	2,23	0,00
prob 13	0	0,92	11,88	2,19
prob 14	0	0,06	0,94	0,00
prob 15	0	0,46	1,88	0,00
prob 16	0	0,00	9,06	0,00
prob 17	0	0,06	2,50	0,00
prob 18	0	0,25	6,56	0,31
prob 19	0	0,12	8,33	0,00
prob 20	0	0,80	4,24	0,33

Tabelle 13: Ergebnisse der nächtl. Atemgeräuschmessung (Probanden)

### 7.5. Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung

#### Patienten

		Wheezi ng-rate (%)	Schnarch -rate (%)	Schluck- ereignisse/ h	Husten- ereignisse /h
<b>n</b>		20	20	20	20
<b>Parameter der Normal- verteilung</b>	Mittelwert	0,077	0,437	8,584	1,879
	Standard- ab- weichung	0,215	0,280	4,196	3,687
<b>Extremste Differenzen</b>	Absolut	0,387	0,185	0,125	0,312
	Positiv	0,387	0,185	0,125	0,312
	Negativ	-0,360	-0,109	-0,113	-0,305
<b>Kolmogorov- Smirnov-Z</b>		1,729	0,826	0,561	1,394
<b>Asympto- tische Signifikanz (2-seitig)</b>		0,005	0,502	0,912	0,041

Tabelle 14: Test auf Normalverteilung für das Patientenkollektiv

**Probanden**

		<b>Wheezing- rate (%)</b>	<b>Schnarch- rate (%)</b>	<b>Schluck- ereignisse /h</b>	<b>Husten- ereigniss e/h</b>
<b>n</b>		20	20	20	20
<b>Parameter der Normal- verteilung</b>	Mittelwert	0,00	0,264	5,484	0,205
	Standard- ab- weichung	,00	0,299	3,149	0,511
<b>Extremste Differenzen</b>	Absolut	(*)	0,189	0,116	0,406
	Positiv	(*)	0,176	0,116	0,406
	Negativ	(*)	-0,189	-0,079	-0,344
<b>Kolmogorov- Smirnov-Z</b>		(*)	0,844	0,520	1,814
<b>Asympto- tische Signifikanz (2-seitig)</b>		(*)	0,474	0,950	0,003
		(*) - Die Verteilung weist keine Varianz für diese Variable auf. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest kann daher nicht ausgeführt werden.			

Tabelle 15: Test auf Normalverteilung für das Probandenkollektiv

### 7.6. Students T-Test bei unabhängigen Stichproben

T-Test						95% Konfidenzintervall der Differenz	
Parameter	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler Differenz	Unteres	Oberes
Schnarch-rate	1,882	38	,067	,17250	,09164	-,01303	,35803
Schluckfrequenz	2,643	38	,012	3,10000	1,17302	,72534	5,47466

Tabelle 16: Students T-Test bei unabhängigen Stichproben

### 7.7. Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Wheezing-rate	Patienten	20	23,50	470,00
	Probanden	20	17,50	350,00
	Total	40		
Hustenereignisse /h	Patienten	20	23,15	463,00
	Probanden	20	17,85	357,00
	Total	40		

Tabelle 17: Rangsummen beim Mann-Whitney-U-Test

	Wheezingrate	Hustenereignisse/h
Mann-Whitney U	140,000	147,000
Wilcoxon W	350,000	357,000
Z	-2,612	-1,683
Asymp. Sig. (zweiseitige S.)	,009	,092
Exakte Sig. [2*(einseitige Sig.)]	,108	,157

Tabelle 18: Teststatistik beim Mann-Whitney-U-Test

### **7.8. Abkürzungsverzeichnis**

CORSA	Computerized Respiratory Sound Analysis
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
EMG	Elekromyographie
GERD	Gastro-Esophageal Reflux Disease
KI	Konfidenzintervall
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PNDS	Post Nasal Drip Syndrom

### **7.9. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs .....	25
Tabelle 2: Anthropometrische Daten des Probandenkollektivs .....	25
Tabelle 3: Prüfung der Parameter auf Normalverteilung .....	27
Tabelle 4: Häufigkeit nächtlicher Symptome des Patientenkollektivs .....	28
Tabelle 5: Häufigkeit nächtlicher Symptome des Probandenkollektivs .....	29
Tabelle 6: Paarbildung zwischen Probanden und Patienten .....	32
Tabelle 7: Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummen-Tests für die Paare .....	33
Tabelle 8: Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs .....	44
Tabelle 9: Anthropometrische Daten des Probandenkollektivs .....	45
Tabelle 10: Ergebnisse der Anamneseerhebung beim Patientenkollektiv .....	46
Tabelle 11: Ergebnisse der Anamneseerhebung beim Probandenkollektiv .....	47
Tabelle 12: Ergebnisse der nächtl. Atemgeräuschmessung (Patienten) .....	48
Tabelle 13: Ergebnisse der nächtl. Atemgeräuschmessung (Probanden) .....	49
Tabelle 14: Test auf Normalverteilung für das Patientenkollektiv .....	50
Tabelle 15: Test auf Normalverteilung für das Probandenkollektiv .....	51
Tabelle 16: Students T-Test bei unabhängigen Stichproben .....	52
Tabelle 17: Rangsummen beim Mann-Whitney-U-Test .....	52
Tabelle 18: Teststatistik beim Mann-Whitney-U-Test .....	52

**7.10 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Wheezing (Trachealkanal) .....	11
Abbildung 2: Schnarchen .....	12
Abbildung 3: Schlucken (Trachealkanal).....	13
Abbildung 4: Husten .....	14
Abbildung 5: Platzierung der Mikrofone des Lung-Sound Monitors .....	21
Abbildung 6: Standardisierte Auswertung der nächtlichen Atemgeräusche.....	22
Abbildung 7: Boxplots der Parameter beider Gruppen.....	30

## **8. Literaturverzeichnis**

Baughman,R.P., and Loudon,R.G. (1985). Lung sound analysis for continuous evaluation of airflow obstruction in asthma. *Chest* 88, 364-368.

Bentur,L., Beck,R., Shinawi,M., Naveh,T., and Gavriely,N. (2003). Wheeze monitoring in children for assessment of nocturnal asthma and response to therapy. *Eur. Respir. J.* 21, 621-626.

Benz,J.W.G. Reliabilitätsuntersuchung zur standardisierten audio-visuellen Bewertung von Wheezing. 2008. Marburg, Univ., Diss., 2008.

Boner,A.L., Piacentini,G.L., Peroni,D.G., Irving,C.S., Goldstein,D., Gavriely,N., and Godfrey,S. (2010). Children with nocturnal asthma wheeze intermittently during sleep. *J. Asthma* 47, 290-294.

Bresciani,M., Paradis,L., Des,R.A., Vernhet,H., Vachier,I., Godard,P., Bousquet,J., and Chanez,P. (2001). Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 107, 73-80.

Camargos,P., Ibiapina,C., Lasmar,L., and Cruz,A.A. (2007). Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy* 62, 310-316.

Chang,A.B. (1999). Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr. Pulmonol.* 28, 59-70.

Chang,A.B., Newman,R.G., Carlin,J.B., Phelan,P.D., and Robertson,C.F. (1998). Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method. *Eur Respir J* 11, 462-466.

Cugell,D.W. (1987). Lung sound nomenclature. *Am. Rev Respir Dis.* 136, 1016.

D'Urzo,A., and Jugovic,P. (2002). Chronic cough. Three most common causes. *Can. Fam. Physician* 48, 1311-1316.

de Benedictis,F.M., del Giudice,M.M., Severini,S., and Bonifazi,F. (2001). Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease. *Paediatr. Respir. Rev.* 2, 358-364.

Earis,J.E., Sovijärvi,A.R.A., and Vanderschoot,J. (2000). European Respiratory Society Task Force Report: Computerized Respiratory sounds analysis (CORSA): recommend standards for terms and techniques. *Eur Respir J* 10, 585-649.

Enright,P.L., Newman,A.B., Wahl,P.W., Manolio,T.A., Haponik,E.F., and Boyle,P.J. (1996). Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep* 19, 531-538.

Falconer,A., Oldman,C., and Helms,P. (1993). Poor agreement between reported and recorded nocturnal cough in asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 15, 209-211.

French,C.L., Irwin,R.S., Curley,F.J., and Krikorian,C.J. (1998). Impact of chronic cough on quality of life. *Arch. Intern. Med.* 158, 1657-1661.

Gavriely,N., and Jensen,O. (1993). Theory and measurements of snores. *J. Appl. Physiol* 74, 2828-2837.

Gross,V. Automatische Analyse von obstruktiven Lungengeräuschen bei Patienten und Probanden. 2006. Marburg, Univ., Diss., 2006.

Gross,V., Dittmar,A., Penzel,T., Schuttler,F., and von Wichert,P. (2000). The relationship between normal lung sounds, age, and gender. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 905-909.

Gross,V., Reinke,C., Dette,F., Koch,R., Vasilescu,D., Penzel,T., and Koehler,U. (2007). Mobile nocturnal long-term monitoring of wheezing and cough. *Biomed. Tech. (Berl)* 52, 73-76.

Gross,V., Reinke,C., Dette,F., and Koehler,U. (2009). [Wheezing during normal breathing as a sign of bronchial obstruction]. *Pneumologie* 63, 6-9.

Grotberg,J.B., and Gavriely,N. (1989). Flutter in collapsible tubes: a theoretical model of wheezes. *J. Appl. Physiol* 66, 2262-2273.



- Hamilos,D.L. (2000). Chronic sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106, 213-227.
- Harding,S.M. (1999). Nocturnal asthma: role of nocturnal gastroesophageal reflux. *Chronobiol. Int.* 16, 641-662.
- Harding,S.M. (2003). Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am. J Med* 115 *Suppl* 3A, 39S-44S.
- Hsu,J.Y., Stone,R.A., Logan-Sinclair,R.B., Worsdell,M., Busst,C.M., and Chung,K.F. (1994). Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur. Respir. J.* 7, 1246-1253.
- Hui,D.S., Chan,J.K., Ho,A.S., Choy,D.K., Lai,C.K., and Leung,R.C. (1999). Prevalence of snoring and sleep-disordered breathing in a student population. *Chest* 116, 1530-1536.
- Irwin,R.S., and Pratter,M.R. (1980). Postnasal drip and cough. *Clin Notes Respir Dis.* 18, 11-12.
- Irwin,R.S., Pratter,M.R., Holland,P.S., Corwin,R.W., and Hughes,J.P. (1984). Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest* 85, 346-352.
- Jones,T.M., Earis,J.E., Calverley,P.M., De,S., and Swift,A.C. (2005). Snoring surgery: a retrospective review. *Laryngoscope* 115, 2010-2015.
- Kelsall,A., Decalmer,S., Webster,D., Brown,N., McGuinness,K., Woodcock,A., and Smith,J. (2008). How to quantify coughing: correlations with quality of life in chronic cough. *Eur. Respir. J.* 32, 175-179.
- Koch,R., Bort,B., Kleemann,S., Reinke,C., Gross,V., and Koehler,U. Pilotstudie zur standardisierten computergestützten audiovisuellen Bewertung von Atemgeräuschen. 113. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin[Kongress Abstracts], P248. 2007. 14-4-2007.
- Laennec,R.T.H. (1819). *De l'auscultation mediate ou traite du diagnostic de maladies des poumons et du coer.*

Lanza,D.C., and Kennedy,D.W. (1997). Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117, S1-S7.

LEAR,C.S., FLANAGAN,J.B., Jr., and MOORREES,C.F. (1965). THE FREQUENCY OF DEGLUTITION IN MAN. *Arch. Oral Biol.* 10, 83-100.

Lemos,C.M., Wilhelmsen,N.S., Mion,O.G., and Mello Junior,J.F. (2009). Functional alterations of the stomatognathic system in patients with allergic rhinitis: case-control study. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 75, 268-274.

Lindberg,E., Taube,A., Janson,C., Gislason,T., Svardsudd,K., and Boman,G. (1998). A 10-year follow-up of snoring in men. *Chest* 114, 1048-1055.

Lowell,S.Y., Poletto,C.J., Knorr-Chung,B.R., Reynolds,R.C., Simonyan,K., and Ludlow,C.L. (2008). Sensory stimulation activates both motor and sensory components of the swallowing system. *Neuroimage.* 42, 285-295.

Mantzouranis,E.C., Boikos,S.A., and Chlouverakis,G. (2003). Throat clearing - a novel asthma symptom in children. *N. Engl. J. Med.* 348, 1502-1503.

Martin,R.J., and Banks-Schlegel,S. (1998). Chronobiology of asthma. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 158, 1002-1007.

Meltzer,E.O., Szwarcberg,J., and Pill,M.W. (2004). Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag. Care Pharm.* 10, 310-317.

Miyawaki,S., Lavigne,G.J., Pierre,M., Guitard,F., Montplaisir,J.Y., and Kato,T. (2003). Association between sleep bruxism, swallowing-related laryngeal movement, and sleep positions. *Sleep* 26, 461-465.

Morice,A.H. (2004). Post-nasal drip syndrome--a symptom to be sniffed at? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 17, 343-345.

Morice,A.H., Fontana,G.A., Belvisi,M.G., Biring,S.S., Chung,K.F., Dicpinigaitis,P.V., Kastelik,J.A., McGarvey,L.P., Smith,J.A., Tatar,M., and Widdicombe,J. (2007). ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 29, 1256-1276.

Murata,A., Taniguchi,Y., Hashimoto,Y., Kaneko,Y., Takasaki,Y., and Kudoh,S. (1998). Discrimination of productive and non-productive cough by sound analysis. *Intern. Med.* 37, 732-735.

Nolte,D., and Berger,D. (1983). On vagal bronchoconstriction in asthmatic patients by nasal irritation. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl 128 (Pt 1)*, 110-115.

Palombini,B.C., Villanova,C.A., Araujo,E., Gastal,O.L., Alt,D.C., Stolz,D.P., and Palombini,C.O. (1999). A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 116, 279-284.

Pasterkamp,H., Consunji-Araneta,R., Oh,Y., and Holbrow,J. (1997a). Chest surface mapping of lung sounds during methacholine challenge. *Pediatr. Pulmonol.* 23, 21-30.

Pasterkamp,H., Kraman,S.S., and Wodicka,G.R. (1997b). Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 156, 974-987.

Perez-Padilla,J.R., Slawinski,E., Difrancesco,L.M., Feige,R.R., Remmers,J.E., and Whitelaw,W.A. (1993). Characteristics of the snoring noise in patients with and without occlusive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147, 635-644.

Piirila,P., and Sovijarvi,A.R. (1995). Objective assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 8, 1949-1956.

Pratter,M.R. (2006). Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129, 63S-71S.

Reinke,C., Dette,F., Gross,V., Koch,R., and Koehler,U. (2007). [Obscure coughing and the feeling of suffocation during sleep. Long-term nocturnal acoustic recording]. *Internist (Berl)* 48, 630-635.

Sachs,L. (2004). *Angewandte Statistik* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York).

Sato,K., and Nakashima,T. (2006). Human adult deglutition during sleep. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 115, 334-339.

- Sato,K., and Nakashima,T. (2007). Sleep-related deglutition in children. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 116, 747-753.
- Shaker,R., and Hogan,W.J. (2003). Normal physiology of the aerodigestive tract and its effect on the upper gut. *Am. J. Med.* 115 *Suppl* 3A, 2S-9S.
- Shann,F. (1996). How often do children cough? *Lancet* 348, 699-700.
- Sibbald,B. (1993). Epidemiology of allergic rhinitis. *Monogr Allergy* 31, 61-79.
- Sibbald,B., and Rink,E. (1991). Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 46, 895-901.
- Silkoff,P.E., and Martin,R.J. (1998). Pathophysiology of nocturnal asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 81, 378-383.
- Smart,B.A., and Slavin,R.G. (2005). Rhinosinusitis and pediatric asthma. *Immunol. Allergy Clin North Am.* 25, 67-82.
- Smith,J.A., Cheetham,B.M.G., Earis,J.E., and Woodcock,A.A. (2006a). Cough seconds: A new measure of cough. *Am J Respir Crit Care Med* 165, A832.
- Smith,J.A., Earis,J.E., and Woodcock,A.A. (2006b). Establishing a gold standard for manual cough counting: video versus digital audio recordings. *Cough.* 2, 6.
- Stempel,D.A., and Woolf,R. (2002). The cost of treating allergic rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2, 223-230.
- Strachan,D., Sibbald,B., Weiland,S., it-Khaled,N., Anabwani,G., Anderson,H.R., Asher,M.I., Beasley,R., Bjorksten,B., Burr,M., Clayton,T., Crane,J., Ellwood,P., Keil,U., Lai,C., Mallol,J., Martinez,F., Mitchell,E., Montefort,S., Pearce,N., Robertson,C., Shah,J., Stewart,A., von,M.E., and Williams,H. (1997). Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr. Allergy Immunol.* 8, 161-176.

ten,B.A., Grootendorst,D.C., Schmidt,J.T., De Bruine,F.T., van Buchem,M.A., Sterk,P.J., Rabe,K.F., and Bel,E.H. (2002). Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 621-626.

Thomas,M., Yawn,B.P., Price,D., Lund,V., Mullol,J., and Fokkens,W. (2008). EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2. *Prim. Care Respir. J.* 17, 79-89.

Turner-Warwick,M. (1988). Epidemiology of nocturnal asthma. *Am. J. Med.* 85, 6-8.

Vizel,E., Yigla,M., Goryachev,Y., Dekel,E., Felis,V., Levi,H., Kroin,I., Godfrey,S., and Gavriely,N. (2010). Validation of an ambulatory cough detection and counting application using voluntary cough under different conditions. *Cough.* 6, 3.

Widdicombe,J.G. (1995). Neurophysiology of the cough reflex. *Eur. Respir. J.* 8, 1193-1202.

Young,T., Palta,M., Dempsey,J., Skatrud,J., Weber,S., and Badr,S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 328, 1230-1235.

## ***Akademische Lehrer***

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Damen und Herren

Alfke, Arnold, Aumüller, Austermann, Basler, Bastians, Bauhofer, Baum, Beato, Becker, Behr, Berger, Bertalanffy, Besedovsky, Bette, Beyer, Bien, Celik, Cetin, Czubayko, Daut, Dobbelsstein, Donner-Banzhoff, Dünne, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Ernstberger, Fehrenbach, Funck, Garn, Garten, Gamsa, Göke, Gotzen, Gratz, Grimm, Griss, Groß, Grzeschik, Gudermann, Haake, Happel, Hasilik, Hebebrand, Heeg, Heller, Herzum, Hesse, Höffken, Hoffmann, Hofmann, Hörle, Huber, Jones, Jungclas, Kaiser, Katschinski, Keller, Kienapfel, Klenk, Klose, Klotz, Köhler, Koller, Konrad, Koolman, Krause, Krebber, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhn, Kuni, Kunz, Lang, Lange, Lenz, Lill, Lohoff, Lorenz, Lutz, Maisch, Maisner, Meissner, Mengel, Mennel, Meyer, Moll, Moosdorf, Mueller, Mühlberger, Müller, Neubauer, Nies, Nüsing, Oertel, Pankuweit, Penzel, Pfeiffer, Pieper, Preisig-Müller, Printz, Radsak, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Rieder, Rosenow, Rothmund, Rupp, Schäfer, Schäfer, Schmidt, Schrader, Schüffel, Schulte-Körne, Schwarz, Seifart, Seitz, Sekundo, Seyberth, Sommer, Sommer, Sonntag, Sönnichsen, Stachniss, Steiniger, Stelzel, Stempel, Sturm, Vogelmeier, Vogt, Voigt, Wagner, Waldhans, Wehmeier, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf

## ***Danksagung***

Ich danke Prof. Dr. Ulrich Kohler, Prof. Dr. Volker Gross und Dipl.-Psych. Thomas Ploch für die Betreuung bei meiner Doktorarbeit.

Weiterhin danke ich meinen Eltern und meinem Mann Roland Koch.